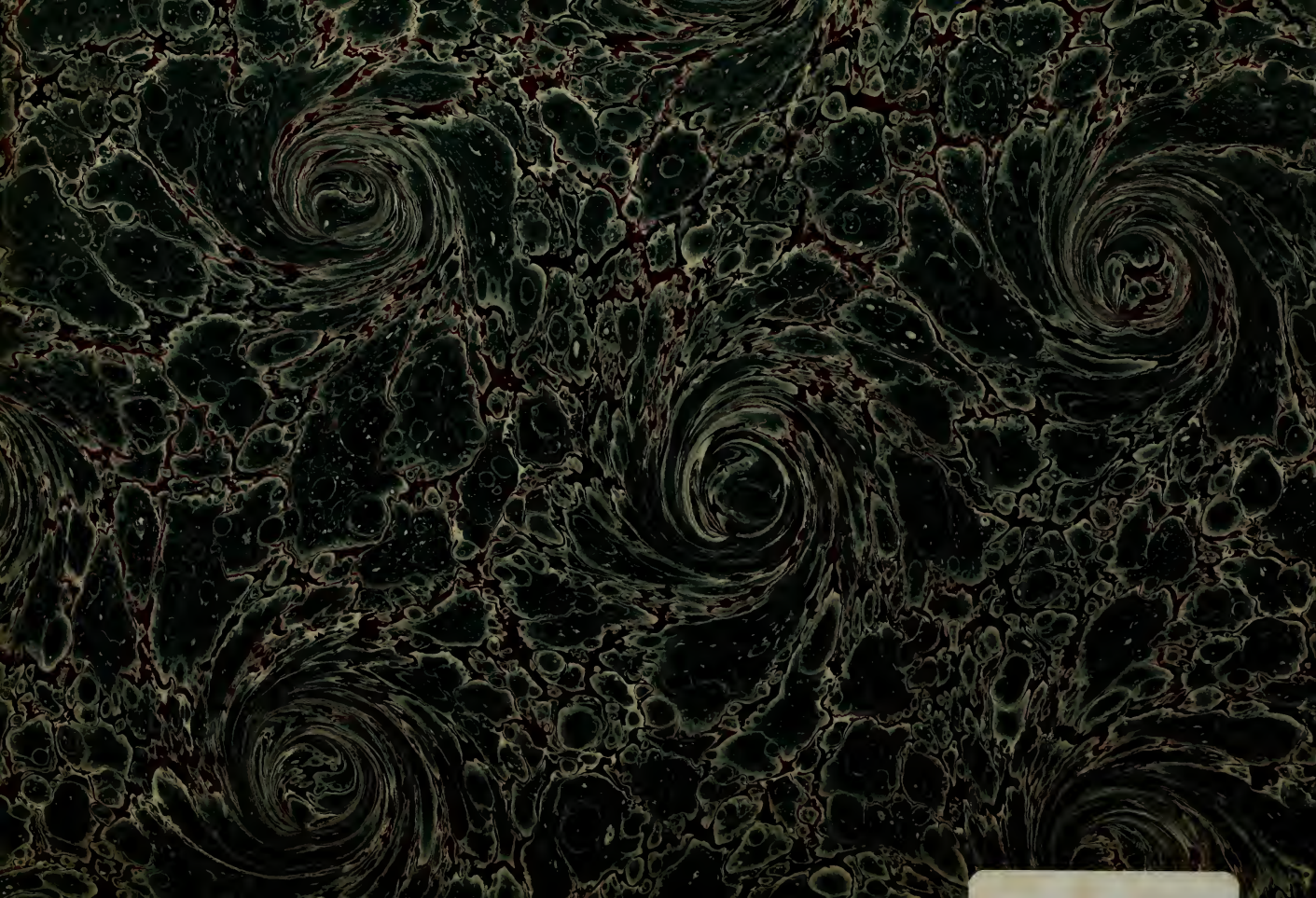


GN 3950

SQ D . c(o)

Med
K33412

Digitized by the Internet Archive
in 2016

https://archive.org/details/b28119034

Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie

1890, 26, 371-387.

XXII.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Strassburg i. E.

Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation.

Von

J. v. Mering u. O. Minkowski.

I.

In zahlreichen Untersuchungen ist bereits die Frage erörtert worden, ob die Ausschaltung der Bauchspeicheldrüse auf die Verdauungs- und Ernährungsvorgänge im Organismus irgend welchen Einfluss auszuüben im Stande wäre. Trotzdem aber schon vor mehr als 200 Jahren die ersten Versuche gemacht worden sind, diese Frage auf experimentellem Wege zu entscheiden, ist eine endgültige Beantwortung derselben bis jetzt noch nicht möglich gewesen, und man findet sogar noch in den neuesten Arbeiten mehrfach die Ansicht vertreten, dass die Entfernung der Bauchspeicheldrüse überhaupt keine Störungen in den Functionen des Organismus zur Folge habe.

Die negativen Resultate der meisten Untersuchungen sind indessen in der Hauptsache darauf zurückzuführen, dass die Ausschaltung der Pankreasfunctionen in den betreffenden Experimenten nicht in genügender Weise stattgefunden hatte. Es gilt dieses vor Allem in Bezug auf die Unterbindungen der Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse. In vielen Fällen, wie bei den Untersuchungen von Frerichs[1]), Lenz, Bidder und Schmidt[2]) wurde nicht einmal die Absicht erreicht, den Pankreassaft vom Darme fernzuhalten, weil die genannten Forscher es übersehen hatten, dass die Drüse mehrere Ausführungsgänge besitzt, von welchen sie nur einen einzigen unterbunden hatten. Aber auch in denjenigen Fällen, in welchen die Unterbindungen unter genauerer Beachtung der anatomischen Ver-

1) Artikel „Verdauung" in Wagner's Handwörterbuch der Physiologie. Braunschweig 1849.

2) Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau und Leipzig 1852.

hälnisse ausgeführt wurden, wie in den Versuchen von Claude Bernard[1]), Pawlow[2]), Langendorff[3]) u. A., blieb die Möglichkeit unberücksichtigt, dass das Pankreas auch noch andere Functionen für den Stoffwechsel haben könnte, als die Absonderung des Verdauungssaftes, Functionen, welche durch die Unterbindung der Ausführungsgänge nicht beeinträchtigt zu werden brauchten.

Eine sichere Ausschaltung sämmtlicher Pankreasfunctionen konnte nur durch die vollständige Exstirpation der Drüse erzielt werden. Eine solche galt aber lange für unausführbar.

Der Erste, welcher den Versuch gemacht hat, das Pankreas operativ zu entfernen, war Conrad Brunner[4]). Die Hunde, an welchen er in den Jahren 1682—1685 dieses Organ zu exstirpiren suchte, überstanden die Operation und blieben lange am Leben, ohne irgend welche Störungen zu zeigen. Doch waren die Ergebnisse seiner Versuche von keiner grossen Bedeutung. Denn, wie er selbst angiebt, hatte er nur einen Theil des Pankreas entfernen können und ein sehr grosses Stück, den ganzen horizontalen Abschnitt der Drüse, wegen der technischen Schwierigkeiten der Operation zurücklassen müssen.

Die vollständige Exstirpation des Pankreas bei Hunden hielt auch Claude Bernard[5]) für unausführbar. Er suchte daher eine Verödung dieses Organs dadurch zu erzielen, dass er Fettmassen in die Ausführungsgänge derselben injicirte. Er fand, wie bekannt, dass dieser Eingriff erhebliche Verdauungsstörungen, namentlich eine Störung der Fettresorption, zur Folge hatte. Er giebt auch an, dass die Hunde nach dieser Operation sich durch eine ausserordentliche Gefrässigkeit auszeichneten, trotzdem aber sehr stark abgemagerten. Den Harn dieser Thiere hat er, wie es scheint, nicht untersucht.

Bérard und Colin[6]), welche an verschiedenen Thieren, unter Anderem auch an Hunden Versuche mit Exstirpation des Pankreas angestellt hatten, konnten nichts von einem ungünstigen Einflusse

1) Mémoire sur le pancréas etc. Académie des Sciences, Supplément aux Comptes rendus. T. I. 1856.

2) Folgen der Unterbindung des Pankreasganges bei Kaninchen. Pflüger's Archiv. XVI. Bd. S. 123. 1878.

3) Versuche über die Pankreasverdauung der Vögel. Archiv f. Anat. u. Physiologie, Physiolog. Abth. 1879. S. 1—35.

4) Experimenta nova circa Pancreas. Amstelod. 1682. — Miscellanea nat. curios. Dec. II. 1688.

5) Leçons de physiologie experimentale. Tome II. p. 274. Paris 1856.

6) Mémoire sur les effets de l'extirpation du pancréas. Gazette hebdomadaire de méd. et de chir. Tome V. p. 59. 1858.

dieser Operation constatiren. Sie vermissten gänzlich die von Cl. Bernard gefundenen Verdauungsstörungen. Aber auch sie hatten die Drüse nicht vollständig entfernt. Sie fanden bei der Section der Hunde noch kleine Reste von Pankreasgewebe, welchen sie irgend eine nennenswerthe Function nicht mehr zuschreiben zu dürfen glaubten.

Schiff[1]) wiederholte die Versuche von Cl. Bernard, indem er in die Ausführungsgänge des Pankreas Paraffin injicirte und auf diese Weise einen vollständigen (?) Schwund und Verödung der Drüse zu erzeugen suchte. Die so behandelten Thiere zeigten keinerlei Verdauungsstörungen und verhielten sich in jeder Beziehung ganz wie gesunde Hunde.

Um über die Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Pankreaserkrankungen Aufklärung zu erhalten, haben dann Klebs und Munk[2]) Unterbindungen der Ausführungsgänge, sowie auch Exstirpationen des Pankreas bei Hunden ausgeführt. Sie beobachteten nach diesem Eingriff niemals das Auftreten von Zucker im Harn. Leider liegen ausführliche Mittheilungen über diese Versuche nicht vor, und es ist nicht ersichtlich, ob bei den betreffenden Experimenten das Pankreas vollständig entfernt war, und ob die Thiere den Eingriff lange genug überlebt haben.[3]) Die genannten Autoren glaubten auf Grund der ferneren Ergebnisse ihrer Experimente das Vorkommen von Pankreasaffectionen mit Diabetes mellitus beim Menschen auf gleichzeitige Läsionen des Plexus solaris zurückführen zu dürfen.[4])

Auch Finkler[5]) gelang es nicht durch Ausschaltung des Pankreas einen Diabetes mellitus zu erzeugen. Ueber seine Versuche liegen ebenfalls ausführliche Mittheilungen nicht vor.

Aus der neuesten Zeit sind zwei Arbeiten über Exstirpationsversuche am Pankreas zu erwähnen:

Zunächst berichtet Senn in seiner vortrefflichen Arbeit über

---

1) La Nazione 1872. No. 102—116. Ref. Med. Centralbl. 1872. p. 790.

2) Tageblatt der 43. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Innsbruck 1869.

3) Nach persönlicher Mittheilung des Herrn Prof. Klebs ist derselbe jetzt nicht mehr geneigt, auf die negativen Ergebnisse der damaligen Versuche einen besonderen Werth zu legen, weil die Thiere nach der Totalexstirpation des Pankreas nur so kurze Zeit gelebt hatten, dass die Harnuntersuchung unterblieben ist. Jetzt hat er sich auch davon überzeugen können, dass nach der Totalexstirpation des Pankreas eine sehr hochgradige Zuckerausscheidung eintritt.

4) Nach den neuesten Untersuchungen von Lustig (Arch. per le science mediche. Vol. XIII. Fas II. 1889) tritt nach Exstirpation des Plexus coeliacus neben Acetonurie nur eine vorübergehende Glykosurie auf.

5) Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. Wiesbaden 1886. S. 172.

die Chirurgie des Pankreas[1]) unter Anderem auch über einige Versuche mit Totalexstirpation dieser Drüse. Die Hunde und Katzen, an welchen er diese Operation ausgeführt hatte, starben sämmtlich in dem Zeitraum von 2 Stunden bis zu 9 Tagen, zum Theil an den unmittelbaren Folgen der Operation, zum Theil an Darmgangrän und Peritonitis. Der Hund, welcher 9 Tage nach der Operation gelebt hatte, zeigte unverminderte Fresslust, hatte aber trotzdem in den wenigen Tagen 2½ kg an Gewicht verloren. Den Harn der operirten Thiere scheint auch Senn nicht untersucht zu haben.

Im vorigen Jahre theilte ferner auch Martinotti[2]) eine Reihe von Versuchen über Exstirpation des Pankreas mit. In Bezug auf die Totalexstirpation der Drüse gelangte er zu folgenden Schlüssen:

„Im Gegensatz zu den Behauptungen der meisten Physiologen und einiger Chirurgen ist es möglich, bei Hunden das Pankreas vollständig zu exstirpiren (wohlverstanden, mit Ausnahme sehr kleiner Theile des Organs, welche in physiologischer Beziehung irgend eine Bedeutung nicht haben können).

Nach der vollständigen Entfernung des Pankreas erleiden die Hunde weder Störungen des Allgemeinbefindens, noch Störungen ihrer Verdauungsfunctionen: sie sind sogar im Stande, Fett anzusetzen und an Gewicht und Körperumfang zuzunehmen."

Martinotti fand ferner, dass nach der Pankreasexstirpation sich eine erhebliche Vermehrung der Kerntheilungsfiguren in den Galeati'schen (Lieberkühn'schen) Drüsen nachweisen lasse, und er gelangte schliesslich zu der Ansicht, dass die Functionen des Pankreas durch eine vermehrte Thätigkeit dieser Darmdrüsen ersetzt werden könnten.

In einem Nachtrag berichtet Martinotti, dass die von ihm operirten Thiere nach einiger Zeit getödtet wurden, und die Autopsie Folgendes ergeben hatte: Bei einem Hunde, welcher 34 Tage die Operation überlebt hatte, fand sich am oberen Theile des Duodenums ein kastaniengrosses Stück vom Pankreas, welches mit einem in das Duodenum mündenden Ausführungsgang versehen war. Bei einem zweiten Hunde, welcher nach 31 Tagen getödtet wurde, fand sich ein nussgrosses Stück vom Pankreas an der gleichen Stelle. Ein dritter Hund wurde bereits 12 Tage nach der Operation getödtet; bei demselben fand sich nur ein etwas über linsengrosses Stück der

1) Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge. Nr. 313—314. Leipzig 1888.

2) Sulla estirpazione del pancreas. Giornale della R. Academia di medicina dei Torino. 1888. p. 348. — Sui fenomeni consecutivi all' estirpazione totale e parziale del pancreas. Ibid. p. 383.

Drüse. Ein vierter Hund endlich, welcher 10 Tage nach der Operation getödtet wurde, zeigte im Gegensatze zu den vorigen erhebliche Ernährungsstörungen und merkliche Abmagerung. Bei diesem wurde keine Spur vom Pankreas mehr gefunden; es zeigte sich indessen bei diesem Hunde, dass eine Darmincarceration zu Stande gekommen war, auf welche die Ernährungsstörung bezogen werden konnte.

Bei den beiden Thieren, welche die Operation am längsten überlebt hatten, war demnach die Exstirpation des Pankreas nicht vollständig geglückt. Im Uebrigen giebt auch Martinotti nicht an, ob er den Harn der operirten Thiere auf Zucker untersucht hat.

Um die demnach immer noch unentschiedene Frage nach der Bedeutung der Pankreasfunction einer endgültigen Lösung näher zu bringen, haben wir nun eine Reihe von Versuchen an Hunden angestellt, über welche im Folgenden berichtet werden soll.

II.

Diejenigen Momente, auf welche es für das Gelingen der Operation am meisten ankommt, sind bereits von verschiedenen Seiten, besonders auch von Martinotti, gebührend hervorgehoben worden. Es sind dieses vor Allem: die Blutstillung, die Verhinderung einer Nekrose des Duodenums und die Durchführung einer strengen Antisepsis.

Was die Blutstillung betrifft, so macht dieselbe keine weiteren Schwierigkeiten, wenn man alle Gefässe, deren Durchtrennung zu einer nennenswerthen Blutung Veranlassung geben könnte, vor der Durchschneidung doppelt unterbindet. Der Zeitverlust wird hierbei vollkommen dadurch aufgewogen, dass man in der Lage ist, bis zuletzt das Operationsfeld genau zu übersehen und auf die vollständige Entfernung des Organs sorgfältig zu achten.

Auch der zweiten Forderung lässt sich meistens leicht genügen. Die Schwierigkeiten sind hauptsächlich in den anatomischen Verhältnissen begründet. Wie bekannt, besteht bei Hunden das Pankreas aus zwei Theilen, einem horizontal und einem vertical verlaufenden. Ersterer liegt unmittelbar an den grossen Gefässen der Milz, von welchen er einige Seitenäste empfängt; er lässt sich bei einiger Vorsicht ganz gut von diesen Gefässen abpräpariren. Letzterer tritt zunächst in einer Ausdehnung von 5—10 cm in eine äusserst innige Verbindung mit dem Duodenum. In diesem Theile, welcher den Darm förmlich umwachsen hat, münden die Ausführungsgänge, und verlaufen die gemeinschaftlichen Gefässe für Duodenum und Pankreas

(Art. und Ven. pancreaticoduodenalis). Weiter abwärts entfernt sich das Pankreas wieder vom Darme und liegt frei beweglich in dessen Mesenterium eingeschlossen. — Es kommt nun darauf an, die grösseren Gefässe, welche den Darm versorgen, möglichst aus dem Gewebe des Pankreas herauszupräpariren. Hierbei sind zahlreiche Unterbindungen der in das Pankreasgewebe eintretenden kleineren Seitenäste nothwendig. Dieser Theil der Operation gestaltet sich in den einzelnen Fällen mehr oder weniger schwierig, je nach den individuellen Verschiedenheiten in der Anordnung und dem Verlaufe der Gefässe; selten sind aber diese Schwierigkeiten unüberwindlich.

Weit schwerer ist es, der dritten Forderung zu genügen: der Durchführung einer strengen Antisepsis. Es könnte dies zunächst auffallend erscheinen, da man häufig genug auch die complicirtesten Verletzungen bei Thieren ohne jegliche Antisepsis heilen sieht, gleichwohl dürften gerade an diesem Punkte die meisten Versuche mit Totalexstirpation des Pankreas gescheitert sein. Das Besondere in diesem Falle liegt nämlich darin, dass die Hunde nach vollständiger Entfernung des Pankreas diabetisch sind und, ebenso wie der diabetische Mensch, eine geringe Tendenz zur Wundheilung und eine verminderte Resistenz gegen die eindringenden Eiterungserreger zeigen. Folgendes ist wohl geeignet, die Bedeutung dieses Umstandes zu demonstriren: Wir haben bei allen unseren Operationen die antiseptischen Cautelen ebenso streng durchgeführt, wie dieses heutzutage von den Chirurgen bei Laparotomien am Menschen zu geschehen pflegt. Bei allen Thieren, welche nicht diabetisch wurden, selbst wenn die Verletzungen in der Bauchhöhle noch so erheblich waren, heilte die Wunde per primam intentionem. Bei den diabetischen Thieren gelang es uns unter Beobachtung derselben Maassregeln nur einmal unter 20 eine vollkommen glatte Heilung zu erzielen. Fast ausnahmslos hatten wir mit Eiterungen der Stichkanäle, Abscedirungen u. dgl.[1]) zu kämpfen, und oft genug starben uns die Thiere an Peritonitis.

Im Uebrigen ist in Bezug auf die Operation nur noch zu bemerken, dass es sich empfiehlt, das Organ möglichst in einem Stücke zu entfernen, weil man auf diese Weise es am sichersten vermeiden kann, einzelne Läppchen der Drüse in der Bauchhöhle zurückzulassen. Auch ist es zweckmässig, die Thiere im Hungerzustande zu operiren, da dieses die Ausführung der Operation wesentlich erleichtert.

Sämmtliche Operationen wurden in tiefer Aethernarkose ausgeführt.

1) In einem Falle konnte Herr Dr. E. Levy aus dem Blute eines solchen Hundes Staphylococcus pyogenes albus in Reinculturen züchten.

III.

Was die Folgen der Pankreasexstirpation betrifft, so haben wir die wichtigste bereits erwähnt: nach vollständiger Entfernung dieses Organs werden die Hunde diabetisch. Es handelt sich nicht um eine vorübergehende Glykosurie, sondern um einen echten dauernden Diabetes mellitus, welcher in jeder Beziehung der schwersten Form dieser Krankheit beim Menschen entspricht.

Das Auftreten eines solchen Diabetes nach der Totalexstirpation des Pankreas erfolgt ausnahmslos, sofern die Thiere nicht etwa an den unmittelbaren Folgen des Eingriffs zu Grunde gehen. Nur bei dreien von 21 Hunden, an welchen wir bis jetzt diese Operation ausgeführt haben, vermissten wir die Zuckerausscheidung. Diese Thiere starben alle innerhalb der ersten 24 Stunden, ohne überhaupt Harn entleert zu haben. In der Harnblase fand sich bei der Section nur eine geringe Menge von Harn, welcher keinen Zucker enthielt; doch konnte dieser Harn möglicherweise auch schon vor der Operation secernirt sein. In den übrigen 18 Fällen trat regelmässig ein sehr erheblicher Zuckergehalt im Harn auf.

Die Zuckerausscheidung begann mitunter schon 4—6 Stunden nach der Operation, meistens später, oft erst am folgenden Tage. Die ersten Harnportionen enthielten in der Regel nur geringe, quantitativ kaum bestimmbare Spuren von Zucker. Erst nach 24—48 Stunden erreichte die Zuckerausscheidung ihren Höhepunkt; sie stieg dann bis auf 5—11 Proc., noch ehe die Thiere irgend welche Nahrung erhalten hatten. Selbst nach 7tägigem Hungern schwand der Zucker nicht aus dem Harn, wenn auch die Menge des ausgeschiedenen Zuckers bei länger dauerndem Hungerzustande allmählich geringer wurde. Bei reichlicher Nahrungszufuhr wurden fortdauernd sehr beträchtliche Mengen von Zucker im Harn ausgeschieden. So entleerte z. B. ein Hund von 8 kg Körpergewicht bei Fütterung mit Fleisch und Brod längere Zeit hindurch täglich 70—80 g Zucker.

Der ausgeschiedene Zucker erwies sich als gährungsfähiger, rechtsdrehender Traubenzucker. Die vergleichende Bestimmung des Zuckergehalts mittelt des Polarisationsapparats und durch Titrirung mit Fehling'scher Lösung ergab, dass irgend welche andere Zuckerarten jedenfalls nicht in nennenswerther Menge im Harn enthalten sein konnten.

Neben der andauernden Zuckerausscheidung beobachteten wir an den operirten Thieren auch alle übrigen Symptome, welche der schweren Form des Diabetes mellitus beim Menschen zukommen:

Zunächst zeichneten sich die Hunde nach der Pankreasexstirpation — falls sie nicht etwa von irgend einer complicirenden Erkrankung betroffen waren — durch eine abnorme Gefrässigkeit und ein abnorm gesteigertes Durstgefühl aus. Mit einer ausserordentlichen Gier stürzten sie sich zu jeder Zeit auf die dargebotene Nahrung, auch wenn sie kurz vorher reichlich gefüttert waren, und unausgesetzt spähten sie nach jedem Tropfen Wasser, den sie erreichen konnten. Oft genug verschlangen sie ihre eigenen Fäces, die allerdings, wie später noch erwähnt werden soll, reichliche Mengen von unverdauten Nahrungsstoffen zu enthalten pflegten.

Entsprechend der gesteigerten Wasserzufuhr bestand auch eine erhebliche Polyurie. So entleerte ein Hund von 7 kg Gewicht täglich 1000—1200 ccm Harn, ein anderer von 10 kg Gewicht 1600 bis 1700 ccm in 24 Stunden. Wurde die Wasserzufuhr beschränkt, so wurde selbstverständlich auch die Harnmenge geringer.

Trotz der reichlichen, ja überreichlichen Nahrungszufuhr beobachtete man bei den Thieren eine ausserordentlich rasche Abmagerung und einen rapiden Kräfteverfall. In der 3. Woche nach der Operation war die Muskelschwäche schon so weit vorgeschritten, dass die Thiere nicht mehr gut gehen konnten.

Früher oder später traten in einzelnen Fällen im Harn neben dem Traubenzucker auch grössere Mengen von Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure auf, jener Substanzen, welche so häufig im Harn bei schwereren Fällen von Diabetes mellitus gefunden werden. Aceton war in der Regel schon in den ersten Tagen nach der Operation im Destillate des Harns mittelst der Liebenschen und der Legal'schen Reaction nachweisbar. Später nahm die Menge desselben erheblich zu, und dann gab der Harn auch eine immer intensiver werdende Gerhard'sche Eisenchloridreaction. Die mittelst des Polarisationsapparates erhaltenen Werthe für den Zuckergehalt fielen alsdann geringer aus, als die durch Titrirung gewonnenen, was auf die Anwesenheit einer linksdrehenden Substanz hindeutete. In der That liessen sich aus dem sauren Aetherextracte der 24stündigen Harnmenge von einem Hunde, bei welchem 14 Tage vorher das Pankreas exstirpirt war, 3—4 g einer Säure darstellen, welche durch ihre specifische Linksdrehung, sowie dadurch, dass sie bei der Destillation mit Schwefelsäure Crotonsäure lieferte, als Oxybuttersäure erkannt werden konnte.

Der Zuckergehalt des Blutes erwies sich als beträchtlich erhöht. In einem Falle fanden wir denselben am 6. Tage nach der Operation gleich 0,3 Proc. bei einem Zuckergehalt von 7,1 Proc. im

Harn; in einem anderen Falle, am 27. Tage nach der Pankreasexstirpation, betrug derselbe 0,46 Proc. bei einer Zuckerausscheidung von 7,5 Proc. im Harn.

Der Glykogengehalt der Organe schwand frühzeitig bis auf minimale Spuren. Bei dem ersten der soeben erwähnten Thiere, welches nach Fütterung mit Fleisch und Milch am 6. Tage nach der Operation getödtet wurde, fanden wir in der Leber nur eine unwägbare Menge, in den Muskeln noch 0,248 Proc. Glykogen. Bei dem zweiten Hunde, am 27. Tage, bei gleicher Fütterung, in der Leber sowohl, wie in den Muskeln nur unwägbare Spuren von Glykogen.

Der Diabetes hielt an bis zum Tode der Thiere. Der grösste Theil der operirten Thiere starb allerdings im Laufe der ersten Woche nach der Operation: einige an einer Nekrose des Duodenums, welche nicht immer vermieden werden konnte, andere an Peritonitis, welche in der Regel von der schlecht heilenden und eiternden Bauchwunde auszugehen schien. Zweimal kam es vor, dass die Bauchwunde wieder aufplatzte und Därme prolabirten, so dass die Thiere getödtet werden mussten. 3 Hunde starben an den Folgen einer Darminvagination mit Nekrose des Intussusceptum und nachfolgender Peritonitis; einer von diesen erst am 12. Tage nach der Operation, welche er zunächst vollkommen gut überstanden hatte. Nur bei 5 Hunden kam es zu einer mehr oder weniger glatten Heilung der Operationswunde. Keiner von ihnen lebte länger als 4 Wochen. Sie starben zum Theil an Inanition, zum Theil unter den Erscheinungen einer Lungenerkrankung; einer infolge einer zufälligen Complication, der Perforation eines Ulcus ventriculi rotundum.

Bei der Section konnten wir regelmässig das vollständige Fehlen des Pankreas constatiren, ferner konnten wir uns davon überzeugen, dass irgend welche Nebenverletzungen nicht nachweisbar waren. — Von Veränderungen anderer Organe ist, abgesehen von den complicirenden Erkrankungen in den einzelnen Fällen, als ein constanter und besonders auffallender Befund eine hochgradige Verfettung der Leber zu erwähnen. Der Fettgehalt dieses Organes betrug bis zu 30—40 Proc. der frischen Substanz.

IV.

Am wichtigsten erschien es zunächst die Frage zu entscheiden, ob der nach Exstirpation des Pankreas auftretende Diabetes als eine directe Folge der aufgehobenen Pankreasfunction aufzufassen sei, oder ob irgend welche andere durch den operativen Eingriff bedingte Läsionen als die letzte Ursache der Zuckerausschei-

dung betrachtet werden müssten. Vor Allem musste, mit Rücksicht auf die Untersuchungen von Klebs und Munk, die Möglichkeit in Erwägung gezogen werden, ob hier nicht eine Betheiligung nervöser Apparate, speciell eine Affection des Plexus solaris eine Rolle spielen konnte. Zwar schien das Zustandekommen derartiger Nervenläsionen schon durch die Art der Operation ausgeschlossen, welche sich im Wesentlichen auf das Ausschälen des Pankreas aus seinem peritonealen Ueberzuge und auf die Abtrennung desselben vom Darm beschränkte. Auch wurden, wie bereits erwähnt, bei den Sectionen der Thiere niemals irgend welche Nebenverletzungen gefunden, welche überhaupt in Betracht kommen konnten.[1]) Doch schien es uns wünschenswerth, noch sicherere Beweise für die Bedeutung der Pankreasfunction bei dem Zustandekommen des Diabetes beizubringen.

Wir durchtrennten daher zunächst in einem Versuche das ganze Mesenterium vor dem Pankreas, so dass dieses nur in Verbindung mit dem Duodenum zurückgelassen wurde. Der betreffende Hund wurde nicht diabetisch.

In zwei anderen Fällen unterbanden wir die Ausführungsgänge des Pankreas durch doppelte Ligaturen und präparirten dieses Organ vom Duodenum ab, indem wir es nur in Verbindung mit dem Mesenterium liessen. Auch diese Thiere wurden nicht diabetisch.[2]) Eines derselben wurde nach 6 Wochen getödtet; es fand sich eine bereits ziemlich weit vorgeschrittene deutliche Atrophie der Drüse. Das zweite lebt noch und befindet sich in gutem Ernährungszustande.

Noch viel beweiskräftiger gestalteten sich aber die Resultate der partiellen Exstirpationen:

Exstirpirt man nämlich das Pankreas nur partiell, so tritt ein Diabetes nicht auf. Wir haben nun die partiellen Exstirpationen in der Weise ausgeführt, dass wir in jedem Falle ein anderes Stück vom Pankreas stehen liessen. Die Nebenverletzungen, welche hier überhaupt von Bedeutung sein konnten, mussten sich schliesslich in dem einen oder anderen Versuche bemerkbar machen. Trotzdem beobachteten wir hierbei niemals eine Zuckerausscheidung im Harn, auch nicht spurenweise oder vorübergehend. Erst nachdem wir den Rest des Pankreas entfernten, wurden die betreffenden Thiere

1) In einem Falle hatte Herr Prof. v. Recklinghausen die Güte, die Section auszuführen und konnte gleichfalls constatiren, dass der Plexus solaris unversehrt war.

2) In einem Falle gab die zuerst entleerte Harnportion eine deutliche Zuckerreaction; der später entleerte Harn blieb zuckerfrei. Die vorübergehende Glykosurie mochte vielleicht auf die Circulationsstörung im Pankreas zu beziehen sein.

diabetisch. — Bei der Wichtigkeit dieser Thatsache mag es gestattet sein, folgende Versuche ausführlicher anzuführen:

1. Einer Hündin von 7½ kg Gewicht wird am 26. Juni der ganze horizontale Abschnitt (Portio gastrosplenica) des Pankreas exstirpirt, ausserdem von dem unteren vertical verlaufenden Theil ein 11 cm langes Stück resecirt. Es bleibt nur in der unmittelbaren Umgebung der Ausführungsgänge ein Stück zurück, welches höchstens dem vierten Theil der Drüse entspricht. Das Thier bleibt munter, zeigt keine Temperatursteigerung und keinerlei Ernährungsstörungen. Die Wunde heilt rasch. Der im Laufe der nächsten 3 Wochen wiederholt untersuchte Harn enthielt niemals Zucker. — Am 15. Juli wird der Rest des Pankreas entfernt. Am folgenden Tage enthält der Harn 5,2 Proc., am nächstfolgenden 7,5 Proc. Zucker. Das Thier bleibt diabetisch, bis es am 5. August an einer Lungenaffection stirbt.

2. Einem kräftigen Hund von 13 kg Gewicht wird am 8. August der ganze mittlere Theil des Pankreas mit den Ausführungsgängen exstirpirt; es bleibt nur das äusserste Ende der Portio gastrosplenica, sowie ein Stück vom unteren Schwanzende zurück, welche beide vom Darm mehrere Centimeter entfernt liegen (also Theile, welche bei dem vorigen Versuch bestimmt entfernt waren). Das Thier bleibt munter und wird nicht diabetisch. Die Wunde heilt rasch. — Am 9. September werden die zurückgebliebenen Stücke des Pankreas exstirpirt. Dieselben erweisen sich erheblich atrophisch und sind zu unscheinbaren derben Massen zusammengeschrumpft. Am nächsten Tage entleert der Hund ein wenig Harn, welcher Spuren von Zucker enthält; am nächstfolgenden Tage sind in dem reichlich entleerten Harn 7—8 Proc. Zucker enthalten. Der Hund bleibt bis zu seinem am 20. September erfolgten Tode dauernd diabetisch.

3. Einem 11½ kg schweren Hunde wird am 12. August der mittlere Theil des Pankreas mit den Ausführungsgängen in noch grösserer Ausdehnung als in dem vorigen Versuche exstirpirt. Die Wunde heilt gut. Der Hund lebt noch und hat bis jetzt niemals Zucker im Harn ausgeschieden, auch nicht nach reichlicher Zufuhr von Kohlehydraten. Das Thier hatte anfangs 1½ kg an Gewicht abgenommen, später aber wieder 1 kg zugenommen.

4. Einem Hund von 12 kg Gewicht wird die ganze Portio gastrosplenica, sowie der grösste Theil der Portio duodenalis vom Pankreas, incl. der Ausführungsgänge exstirpirt. Es bleibt nur das äusserste Stück vom unteren Schwanzende, etwa ⅕ der Drüse, zurück. Der Hund lebt noch und ist bis jetzt nicht diabetisch.

Dass nach der Unterbindung der Ausführungsgänge des Pankreas, besonders wenn dieselbe, wie in den zuletzt erwähnten Versuchen, in einer Weise ausgeführt wurde, dass ein Abfluss des Secrets nach dem Darm sicher ausgeschlossen war, eine Atrophie der Drüse, bezw. des Restes derselben eintreten musste, war nach den Untersuchungen aus dem Heidenhain'schen Laboratorium mit grösster

Wahrscheinlichkeit zu erwarten. Es wäre nun für die Beurtheilung der Rolle, welche der Pankreasfunction bei der Entstehung des Diabetes zukommt, gewiss von grossem Interesse gewesen, wenn es sich gezeigt hätte, dass mit der fortschreitenden Atrophie der Drüse sich bei diesen Versuchen schliesslich doch noch allmählich ein Diabetes mellitus entwickelt hätte. Dieses ist bis jetzt nicht der Fall gewesen. Vielleicht war aber auch die Zeit unserer Beobachtung noch zu kurz. Denn, wie die Versuche von Pawlow gezeigt haben, kann die Function des Pankreas noch in ziemlich erheblichem Umfange erhalten sein, auch wenn schon die Atrophie der Drüse sehr weit gediehen ist. Wenigstens gelang es Pawlow bei Kaninchen noch 30 Tage nach der Unterbindung des Ductus durch Einlegen einer Canüle einen Saft zu gewinnen, der keinen erheblichen Unterschied gegenüber dem normalen Pankreassafte erkennen liess. Wir halten es daher auch nicht für ausgeschlossen, dass eine nachträgliche Entwicklung eines Diabetes bei den zuletzt erwähnten Versuchen noch zu erwarten ist. — Folgender Versuch, über welchen Senn (l. c.) berichtet hat, scheint uns zu Gunsten dieser Möglichkeit zu sprechen:

„Grosser, erwachsener Hund, 24 kg, 2/3 der Drüse, incl. des Ductus communis exstirpirt, nur das äusserste Ende der Portio gastrosplenica bleibt zurück. Die starke Blutung wird gestillt, das Pankreas vor der Durchschneidung ligirt .... Das Thier bleibt 4 Wochen lang gesund, dann begann es abzumagern. Dabei war es höchst gefrässig, hatte zwar keine Diarrhoe, aber die Stühle enthielten unverdautes Fett. Obgleich der Hund so viel frass, wie sonst 4 Hunde, schritt die Abmagerung doch fort und war bei der am 126. Tage nach der Operation erfolgenden Tödtung aufs Höchste gestiegen ..... Das Parenchym des übrig gebliebenen Drüsenstückes war atrophisch . . .“

Einen ähnlichen Verlauf beschreibt Senn auch noch bei einem zweiten Versuche. Leider macht er, wie bereits bemerkt, keine Angaben über den Harn dieser Hunde. Es dürfte aber nach der obigen Schilderung nicht gerade unwahrscheinlich sein, dass die Thiere schliesslich diabetisch geworden waren.

V.

Es kann nach dem Ergebniss der oben mitgetheilten Versuche jedenfalls kaum noch einem Zweifel unterliegen, dass das Auftreten eines Diabetes nach Exstirpation des Pankreas direct auf das Fehlen dieses Organs zu beziehen ist. Wie soll man sich nun aber das Zustandekommen eines solchen Diabetes erklären?

Man ist, wie bekannt, schon seit längerer Zeit auf das häufige

Zusammentreffen von Pankreasaffectionen und Diabetes mellitus beim Menschen aufmerksam geworden. Diejenigen Autoren, welche hierbei einen ursächlichen Zusammenhang annehmen zu müssen glaubten, wie Bouchardat[1]), Lancereaux[2]), Popper[3]), Lapierre[4]), Baumel[5]) u. A. gingen in der Hauptsache von der Ansicht aus, dass es sich hier um eine Folge der gestörten Pankreassecretion handele, sei es nun um das Ausbleiben einer Veränderung, welche die zuckerbildenden Stoffe der Nahrung unter dem Einflusse dieses Saftes erleiden müssten, oder um eine Einwirkung, welche dieser Saft auf den Zuckerstoffwechsel in den Geweben des Organismus auszuüben im Stande wäre.

Aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen lässt sich zunächst mit Sicherheit beweisen, dass die Ursache für den Diabetes nach der Pankreasexstirpation keineswegs in dem Fehlen des Pankreassaftes im Darm gesucht werden darf. Denn, wie bereits erwähnt, kommt dieser Diabetes auch dann zu Stande, wenn die Thiere längere Zeit gar keine Nahrung erhalten haben, wenn der Darmkanal vollkommen leer ist. Es kann sich hier also nicht um das Ausbleiben einer Einwirkung des Pankreassaftes auf die Ingesta handeln, sondern nur um eine Störung, welche die Pankreasexstirpation für den intermediären Stoffwechsel im Innern des Organismu zur Folge haben muss.

Welcher Art ist nun diese Störung?

Es kommen hier zwei Möglichkeiten in Betracht: entweder es häuft sich nach der Pankreasexstirpation irgend etwas Abnormes im Organismus an, oder es fällt nach dieser Operation irgend eine normale Function aus, d. h. entweder das Pankreas hat in der Norm die Aufgabe, irgend eine, vielleicht ferment- oder giftartig wirkende Substanz fortzuschaffen, deren Retention im Organismus die Zuckerausscheidung bewirkt, oder aber es ist in der Norm eine Function des Pankreas, den Verbrauch des Zuckers im Organismus

1) De la glycosurie ou diabète sucré. Paris 1883. p. 108. — Annuaire de thérapeutique, supplément 1846.

2) Notes et réflexions à propos de deux cas de diabète sucré avec alteration du pancréas. Bulletin de l'académie de médecin. II. sér. Tome VI. 1877. p. 1215.

3) Das Verhältniss des Diabetes zu Pankreasleiden und Fettsucht. Oesterr. Zeitschr. f. prakt. Heilkunde. XIV. Bd. 1868.

4) Sur le diabète maigre dans ses rapports avec les altérations du pancréas. Thèse de Paris 1879.

5) Montpellier médical 1881. Vol. I. p. 105; Vol. II. p. 406; 1882. Vol. I. p. 31 u. 442; 1886. Vol. I. p. 213. — Maladies de l'appareil digestif. Paris 1888. Tome I. p. 358; Tome II. p. 164.

zu vermitteln, und der Ausfall dieser Function ist die Ursache des Diabetes mellitus.

Um die erstere Annahme zu prüfen, haben wir zunächst das Blut eines Hundes, welcher am 26. Tage nach der Operation 7,5 Proc. Zucker im Harn ausschied, direct aus der Cruralarterie in die Crural-vene eines anderen, etwas kleineren Hundes übergeleitet. Dieser Hund wurde nicht diabetisch; es trat nicht einmal eine vorübergehende Zuckerausscheidung im Harn auf. — So beweisend ein positiver Ausfall dieses Versuches auch gewesen wäre, aus dem negativen Ergebniss desselben durfte irgend eine Schlussfolgerung nicht gezogen werden. Der zweite Hund besass ja sein normales Pankreas, und es konnte daher auch die bei der Transfusion eingeführte wirksame Substanz durch dasselbe sofort wieder ausgeschieden werden.

Gegen die Annahme der Retention irgend einer Substanz nach der Pankreasexstirpation spricht aber direct der Umstand, dass — wie die oben (S. 381) angeführten Versuche ergeben haben und wie es auch schon aus früheren Untersuchungen bekannt war — die Unterbindung der Ausführungsgänge des Pankreas, ja selbst die Exstirpation des ganzen um die Ausführungsgänge herum gelegenen Theiles des Pankreas einen Diabetes mellitus nicht zur Folge hat. Es ergiebt sich hieraus, dass der Diabetes, wie er nach vollständiger Entfernung des Pankreas beobachtet wird, nur auf das Aufhören einer Function dieses Organs zurückgeführt werden kann, welches für den Verbrauch des Zuckers im Organismus durchaus nothwendig ist, dass wir hier also mit einer besonderen, bisher noch unbekannten Function des Pankreas zu rechnen haben.

VI.

Ueber das Wesen dieser besonderen Pankreasfunction, über die Bedeutung derselben für die normale Umsetzung der Kohlehydrate im Organismus einerseits und für die Entstehung des Diabetes mellitus [1]) andererseits, müssen erst weitere Untersuchungen Aufklärung schaffen. Vor Allem schien es aber wünschenswerth, die Frage zu entscheiden: Bildet die hier in Betracht kommende Function, vermöge deren das Pankreas den Verbrauch des Zuckers im Organismus zu vermitteln vermag, eine specifische Eigenschaft dieses Organs, oder kommt diese Eigenschaft in gleicher Weise auch anderen Organen zu, mit anderen Worten: Ist der Verbrauch des

1) Vgl. Minkowski, Diabetes mellitus und Pankreasaffection, Vortrag, gehalten in der Abtheilung für innere Medicin der 62. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte zu Heidelberg.

Zuckers im Organismus nach der Pankreasexstirpation nur beeinträchtigt, oder vollständig aufgehoben?

Der Weg, auf welchem diese Frage zu entscheiden war, schien ohne Weiteres gegeben zu sein: war die fragliche Function des Pankreas von keinem anderen Organe zu ersetzen, dann musste der in der Nahrung eingeführte, eventuell auch der im Organismus gebildete Zucker vollständig im Harn zur Ausscheidung gelangen. Es mussten ferner alle diejenigen Momente, welche, abgesehen von der Nahrungszufuhr, die Intensität der Zuckerausscheidung bei Diabetischen zu beeinflussen vermögen, auf die Menge des nach der Pankreasexstirpation ausgeschiedenen Zuckers ohne jeden Einfluss bleiben, da von vornherein angenommen werden muss, dass eine beeinträchtigte Function allenfalls irgend welchen Einflüssen unterliegen kann, nicht aber eine vollkommen aufgehobene.

So einfach nun zunächst auch die Fragestellung scheinen mochte, so schwierig gestaltete sich indessen die Ausführung der betreffenden Versuche. War es schon nicht leicht, überhaupt die operirten Thiere längere Zeit unter annähernd gleichmässigen Ernährungsverhältnissen zu erhalten, so wurden die Schwierigkeiten noch dadurch erhöht, dass die Ausnutzung der Nahrungsstoffe nach der Exstirpation des Pankreas eine unvollständige und ungleichmässige war, dass die diabetischen Thiere sich gegen die verschiedensten schädigenden Einflüsse sehr wenig resistent erwiesen, dass sie Neigung zu Erbrechen und Durchfällen zeigten, namentlich auch nach der Zufuhr von Kohlehydraten in der Nahrung.

Wir konnten uns sehr bald davon überzeugen, dass sicher der weitaus grösste Theil des eingeführten Traubenzuckers rasch im Harn wieder ausgeschieden wurde. So entleerte ein Hund, welcher vorher in 24 Stunden 980 ccm Harn mit 6,3 Proc. Zucker ausgeschieden hatte, nach Eingabe von 30 g Traubenzucker mit 200 ccm Wasser in den nächsten 1½ Stunden 140 ccm Harn mit 13,3 Proc. Zucker. Dann wurde aber der Versuch durch den Eintritt von Diarrhoe unterbrochen.

Die Erreichung einer längere Zeit andauernden gleichmässigen Zuckerausscheidung und eines wenigstens annähernden Stickstoffgleichgewichts, wie dieses für genauere quantitative Bestimmungen nothwendig war, schien lange Zeit unausführbar. Schliesslich gelangten wir aber doch in einem Versuche zu einem einigermaassen klaren Resultat:

Ein 6½ kg schwerer Hund, welcher bereits seit 6 Tagen diabetisch war, entleerte an 3 aufeinanderfolgenden Tagen bei Verabfolgung von 300 g Pferdefleisch pro Tag:

720 ccm Harn mit 20,2 g Zucker und 12,8 g Harnstoff
410 = = = 19,3 g = = 9,0 g =
680 = = = 19,1 g = = 12,6 g =

Nachdem diesem Hunde zu seiner Nahrung 15 g chemisch reinen Traubenzuckers zugefügt waren, lieferte er in den nächsten 24 Stunden:

740 ccm Harn mit **34,5** g Zucker und 11,8 g Harnstoff

In den folgenden 3 Tagen entleerte er:

710 ccm Harn mit 27,7 g Zucker und 14,6 g Harnstoff
840 = = = 20,2 g = = 13,8 g =
780 = = = 21,8 g = = 13,3 g =

Es war demnach nach Eingabe von 15 g Traubenzucker genau die gleiche Menge im Harn mehr ausgeschieden ohne entsprechende Harnstoffvermehrung. Allerdings folgte am nächsten Tage eine Steigerung der Harnstoffausfuhr nach; dieser entsprach aber wieder auch eine erhöhte Zuckerausscheidung. Es hatte den Anschein, als ob durch die Zuckerzufuhr ein gesteigerter Zerfall von Organeiweiss hervorgerufen wäre, welcher die Vermehrung der Harnstoff- wie der Zuckerausscheidung bedingt haben konnte. Jedenfalls war es in hohem Maasse unwahrscheinlich, dass bei diesem Versuche auch nur ein Bruchtheil des eingeführten Zuckers zur Oxydation gelangt war.

In einem zweiten Versuche an einem Hungerthier wurde nach Eingabe von 20 g Traubenzucker eine Mehrausscheidung von 19 g beobachtet.

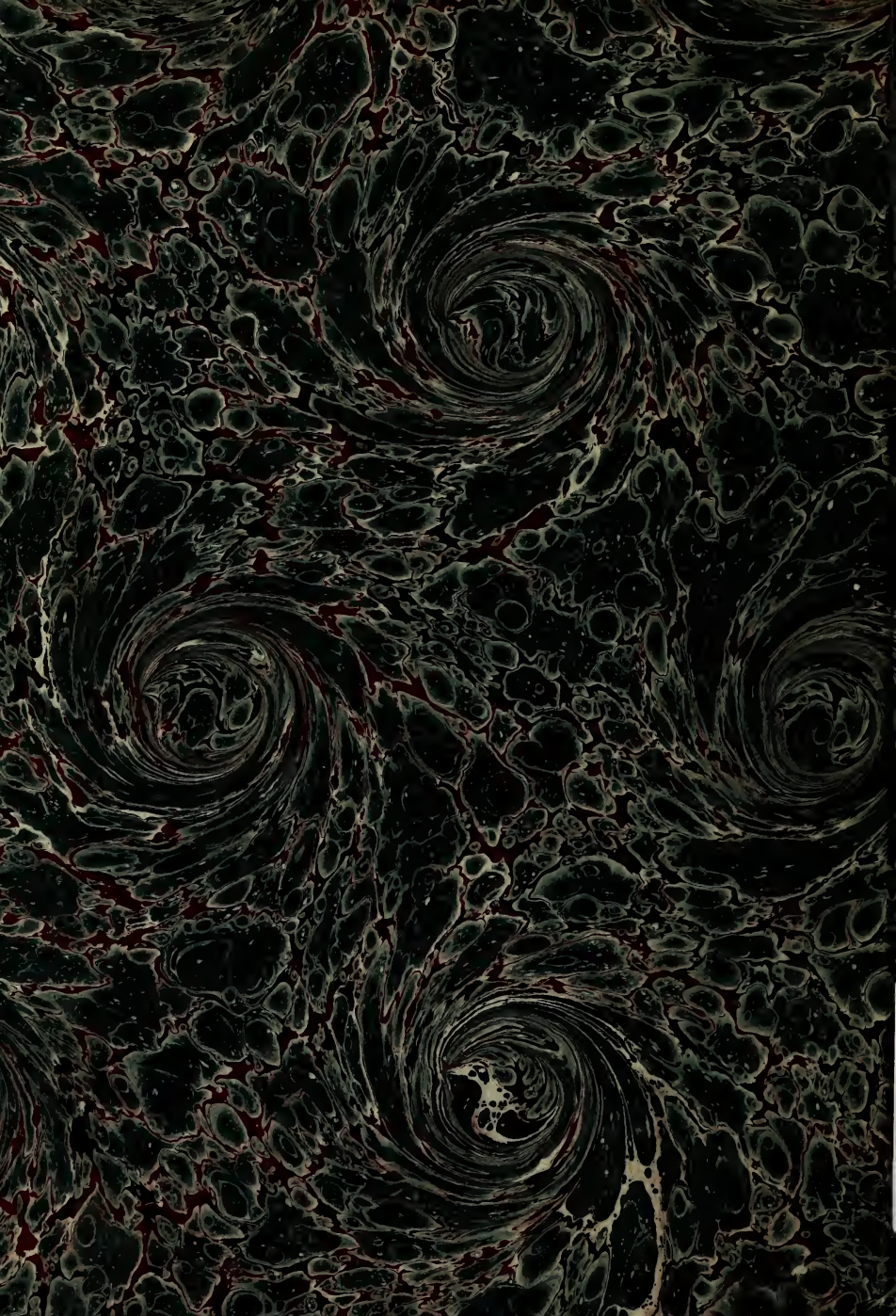
Ueber das Verhalten der Zuckerausscheidung nach Fütterung mit anderen Kohlehydraten sind wir vorläufig noch nicht zu endgültigen Resultaten gelangt. Nur soviel konnten wir feststellen, dass gewöhnliches Amylum zum grössten Theil unverändert in den Fäces entleert wurde, und dass lösliches Amylum und Dextrin eine vermehrte Ausscheidung von Traubenzucker bewirkten, ohne dass andere Zuckerarten hierbei im Harn nachweisbar gewesen wären. Besonders mit Rücksicht auf die Beobachtung van Ackeren's[1]) schien dieser letztere Umstand bemerkenswerth.

In Bezug auf das Verhalten des im Organismus aus Eiweissstoffen gebildeten Zuckers ist zunächst zu bemerken, dass bei ausschliesslicher Fleischnahrung die Menge des Zuckers im Harn zu der Menge des ausgeschiedenen Harnstoffs im Allgemeinen in dem annähernd constanten Verhältniss von 3:2 stand. So wurden in dem

1) Ueber Zuckerausscheidung durch den Harn bei Pankreaserkrankungen. Berliner klin. Wochenschr. 1889. Nr. 14.

oben erwähnten Versuche bei Fütterung mit 300 g Pferdefleisch ca. 20 g Zucker und ca. 13 g Harnstoff ausgeschieden; in einem anderen Falle bei Fütterung mit 1 kg Fleisch 62 g Zucker und 42 g Harnstoff. Dieses Verhältniss blieb indessen nicht immer gewahrt. Besonders nahm auch im Hungerzustande die Menge des Zuckers im Harn schneller ab, als die des ausgeschiedenen Harnstoffs. — Es darf indessen hieraus noch keineswegs gefolgert werden, dass ein Theil des im Organismus entstandenen Zuckers auch ohne Mitwirkung des Pankreas weitere Veränderungen erleiden könnte. Es kommen hier offenbar sehr complicirte Verhältnisse in Betracht, welche noch weiter zu untersuchen wären. Vor Allem darf es keineswegs als sicher angenommen werden, dass die Menge des aus den Eiweissstoffen im Organismus gebildeten Zuckers unter allen Umständen die gleiche sei.

Ueber diese, wie über manche andere Fragen ist eine Aufklärung erst durch genauere Untersuchungen zu erwarten. Wir beschränken uns vorläufig auf die Mittheilung der wichtigsten bis jetzt gewonnenen Resultate, in der Hoffnung zu weitergehenden Forschungen über die hier berührten Fragen eine Anregung gegeben zu haben.

Wir wollen nur noch bemerken, dass das Auftreten eines Diabetes keineswegs die einzige Störung ist, welche die Exstirpation des Pankreas zur Folge hat. Auch die Fettresorption und die Ausnutzung der Eiweissstoffe im Darmkanal werden durch die Entfernung dieses Organs in hohem Maasse beeinflusst. Die Hunde, bei welchen das Pankreas vollständig entfernt ist, entleeren nach Fütterung mit fetthaltiger Nahrung reichliche Mengen von unverdauten Fettmassen in den Fäces, oft sogar reines, zunächst flüssiges und nach der Abkühlung bald erstarrendes Fett, welches die Fäcalmassen vollkommen einhüllt. Ferner zeigt schon die Massenhaftigkeit der Fäces bei reiner Fleischnahrung, der reichliche Gehalt derselben an unveränderten Fleischfasern, dass die Eiweissverdauung im Darmkanal erheblich beeinträchtigt ist. Doch sind auch diese Verhältnisse noch durch genauere quantitative Analysen näher zu prüfen.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE